

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS.

ANNÉE 1923

THÈSE

386
No

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Édouard LAPORTE

Né le 22 Avril 1897, à Quintin (Côtes-du-Nord)

Un cas de Maladie de Hodgkin

à forme pseudo-addisonnienne

PRESIDENT DE THESE : *M. le Professeur* BESANÇON

PARIS
LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ
13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

—
1923

386

UN CAS
DE
MALADIE DE HOGDKIN
à forme pseudo-addisonnienne

— 1906 —

188

IN THE

STATE OF NEW YORK

IN SENATE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1923

THÈSE

No

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Édouard LAPORTE

Né le 22 Avril 1897, à Quintin (Côtes-du-Nord)

Un cas de Maladie de Hogdkin
à forme pseudo-addisonnienne

PRESIDENT DE THESE : *M. le Professeur* BESANÇON

PARIS

LIBRAIRIE MARCEL VIGNÉ

13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE, 13

—
1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen M. G.-H. ROGER.

Professeurs :

Anatomie	MM. NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.....	CUNEO.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.....	ANDRÉ BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BESANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	MARCEL LABBÉ.
Pathologie médicale.....	N.
Pathologie chirurgicale.....	N.
Anatomie pathologique.....	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils.....	DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
	ACHARD.
	BRANCA.
Clinique médicale.....	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	MARFAN.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	DUPRÉ.
Clinique des maladies des enfants.....	JEANSELME.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	PIERRE MARIE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	TEISSIER.
Clinique des maladies du système nerveux.....	DELBET.
Clinique des maladies contagieuses.....	LEJARS.
	HARTMANN.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	DE LAPERSONNE.
Clinique ophtalmologique	LEGUEU.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	BAR.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	J.-L. FAURÉ.
Clinique gynécologique	AUGUSTE BROCA.
Clinique chirurgicale infantile.....	VAQUEZ.
Clinique thérapeutique	SEBILLEAU.
Clinique oto-rhino-laryngologique	

Agrégés en exercice :

MM.	DESMAREST.	LABBÉ HENRI.	OKINCZYC.
ABRAMI.	DUVOIR.	LANGLOIS.	PHILIBERT.
ALGLAVE.	RIESSINGER.	LARDENNOIS.	RATHERY.
BASSET.	GARNIER.	LE LORIER.	REITTERER.
BAUDOIN.	GOUGEROT.	LEMIERRE.	RIBIERRE.
BLANCHETIERE.	GRÉGOIRE.	LEQUEUX.	RICHAUD.
BRANCA.	GUENIOT.	LEREBOLLETT.	ROUSSY.
CAMUS.	GUILLAIN.	LERI.	ROUVIERE.
CHAMPY.	GUILLEMINOT.	LEVY-SOLAL.	SCHWARTZ Anselme
CHEVASSU.	HEITZ-BOYER.	MATHIEU.	TANON.
CHIRAY.	JOYEUX.	METZGER.	TERRIEN.
CLERC.	LAIGNEL - LAVAS-	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
DEBRÉ.	TINE.	MULON.	VILLARET.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MA CHÈRE MAMAN

A MES ONCLES ET TANTES

A MONSIEUR L'ABBÉ BUTET,
Curé de Notre-Dame des Blancs-Manteaux.

A MES BONS AMIS
MONSIEUR ET MADAME LOUIS MARCHANT.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BESANÇON,

En témoignage de reconnaissance de l'honneur
qu'il m'a fait en acceptant de présider cette
thèse.

AU DOCTEUR ANDRÉ BERGE,
Médecin de l'Hôpital Broussais.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX.

INTRODUCTION

Au mois de mai dernier, notre maître, le Docteur Bergé, médecin de l'Hôpital Broussais, auquel nous tenons, au début de ce travail, à exprimer nos sentiments profondément reconnaissants pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée au cours de nos études médicales, nous communiquait l'observation d'une femme, malade depuis plus de deux ans déjà, et qui, sentant ses forces diminuer de jour en jour, s'était décidée à entrer à l'hôpital et avait été soignée dans son service.

Cette femme, jeune encore, était atteinte de l'affection ganglionnaire aleucémique, décrite sous les différents noms de Maladie de Hodgkin, de lymphogranulomatose et d'adénie éosinophile prurigène. Le diagnostic était établi par les symptômes cliniques auxquels venaient se joindre les renseignements fournis par le laboratoire, ceux-ci, verrons-nous ultérieurement, étant souvent indispensables pour le poser en toute certitude.

De plus, et c'est ce qui rend cette observation particulièrement intéressante, on trouvait, nettement marqués chez cette femme les trois symptômes qu'il est classique de considérer comme le trépied clinique de

la Maladie d'Addison : la mélanodermie, l'asthénie, l'hypotension.

A ce moment où la Maladie de Hogdkin venait de faire l'objet d'un rapport à la Société Médicale des Hôpitaux, nous avons jugé intéressant de publier l'observation de la malade du Docteur Bergé et d'étudier le syndrome addisonnien atypique qui peut venir s'y surajouter, faisant de cette étude l'objet de notre thèse.

Pour ce modeste travail, nous adopterons un plan très simple : nous commencerons par rappeler la symptomatologie classique de la lymphogranulomatose, grâce à laquelle on peut affirmer la maladie ; nous publierons ensuite l'observation recueillie par le Docteur Bergé et par son interne Launay ; puis nous envisagerons les particularités qu'elle présente et les différentes hypothèses qu'on peut faire pour expliquer celles-ci ; nous traiterons enfin du diagnostic différentiel de cette forme de la Maladie de Hogdkin et de la thérapeutique à employer en pareil cas.

COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC

DE LA

MALADIE DE HOGDKIN

I. SIGNES CLINIQUES

Quatre grands symptômes ont été décrits comme devant permettre au praticien de diagnostiquer la Maladie de Hogdkin : 1° la tuméfaction des ganglions ; 2° la tuméfaction de la rate ; 3° la fièvre ; 4° les troubles cutanés ; chacun de ces signes pouvant d'ailleurs manquer ou rester latent cliniquement.

HYPERTROPHIE GANGLIONNAIRE. — Elle porte sur tout le groupe intéressé. On sent à la palpation une masse dure, irrégulière, bosselée, dans laquelle on perçoit des ganglions de volumes très divers, certains atteignant le volume d'un œuf, d'autres ne dépassant pas celui d'un pois. Il n'y a aucune adhérence aux plans profonds et la tumeur est facilement mobilisable sous la peau.

Les groupes ganglionnaires les plus fréquemment intéressés sont : les ganglions axillaires, cervicaux, sous-maxillaires, parfois trachéo-bronchiques. Des troubles de compression très divers peuvent naturellement être le fait de cette hypertrophie plus ou moins localisée : dyspnée, dysphonie, oedèmes, ictère ou ascite (dans les cas où les ganglions abdominaux sont intéressés).

HYPERTROPHIE DE LA RATE. — Elle est appréciable dans la grande majorité des cas à la palpation et à la percussion. En général précoce, elle est fort variable quant à son degré, pouvant descendre jusqu'à l'ombilic ou simplement déborder les fausses côtes d'un ou deux-travers de doigt. L'organe est lisse, de consistance à la fois ferme et élastique, parfois légèrement sensible à la pression et à la percussion.

LA FIÈVRE. — Elle peut, dans la Maladie de Hodgkin, revêtir plusieurs types différents :

Il peut y avoir alternativement des périodes fébriles et des périodes d'apyrexie, d'une dizaine de jours environ chacune. La fièvre monte pendant les trois ou quatre premiers jours, baissant la nuit, mais étant supérieure chaque matin à la température du matin précédent, comme dans le stade des oscillations ascendantes de la fièvre typhoïde. Pendant quelques jours elle reste stationnaire, puis la descente a lieu vers la normale exactement de la même manière que la montée. Va suivre une période d'apyrexie durant également une dizaine de jours pendant lesquels la température descend, souvent même au-dessous de la normale, jusqu'à $35^{\circ}5$ et même 35 . La courbe de température a donc, dans son ensemble, l'aspect d'une sinusoïde. C'est le type dit à rechutes.

Chez d'autres malades on ne trouve plus ces alternatives de fièvre et d'hypothermie, mais on constate une très grosse différence entre la température du matin, proche de la normale et la température vespérale qui monte entre 39° et 40° . La courbe thermique fait penser ici à la fièvre hectique d'un tuberculeux pulmonaire. C'est le type rémittent.

Chez une troisième catégorie de malades, enfin, la marche de la température est extrêmement irrégulière et échappe à toute description. Comme dans ces cas cependant la fièvre est à peu près constante, on l'a classée sous le nom de fièvre à type continu.

TRoubles CUTANÉS. — Les manifestations cutanées de la Maladie de Hodgkin sont assez variées et d'ailleurs très inconstantes. Elles sont cependant importantes à connaître, car, « dans bien des cas », dit Guggenheim dans sa thèse, « c'est le dermatologiste qui sera consulté en premier lieu ».

Le plus important et le plus fréquent de tous les troubles cutanés est le *prurit*, qui s'observe dans la majorité des cas. C'est un symptôme précoce et qui peut être d'une extrême violence, consistant en picotements ou même en élancements incessants, augmentant avec la chaleur et empêchant le sommeil du malade. Il présente des exacerbations lors des périodes de fièvre, quand cette dernière revêt le type à rechutes. Il va sans dire que le prurit s'accompagne la plupart du temps de lésions de grattage : papules de strophulus, ou lichensation plus ou moins étendue.

Le prurit mis à part, la manifestation cutanée que l'on trouve le plus souvent dans la lymphogranulomatose est la pigmentation cutanée ou *mélanodermie*. Elle peut exister à tous les degrés, depuis la légère teinte brune que prend la peau sous l'influence du soleil jusqu'à la couleur ocre foncé.

La mélanodermie de la Maladie de Hodgkin peut revêtir deux formes très différentes : diffuse et circonscrite.

La forme diffuse est la plus fréquente de beaucoup, la coloration brune s'étendant alors à l'ensemble des téguments et pas une partie du corps n'échappant à la pigmentation.

Dans la forme circonscrite, au contraire, on observe des taches foncées, d'étendue variable, depuis quelques millimètres jusqu'à un décimètre carré, et siégeant sur une partie quelconque du revêtement cutané ; le plus souvent cependant au visage, aux mains ou aux organes génitaux, c'est-à-dire aux parties du corps qui sont normalement les plus pigmentées.

En dehors de ces deux troubles cutanés principaux, ont été signalés dans la Maladie de Hodgkin :

Des nodules dermiques, de volume variable, allant de la taille d'une lentille à celle d'un pois.

Des éruptions, s'accompagnant parfois d'infiltration de la peau par les leucocytes, se réduisant, d'autres fois, à un érythème simple, urticarien ou bulleux.

II. EXAMENS DE LABORATOIRE

Après avoir passé en revue les grands symptômes cliniques que l'on peut rencontrer dans la Maladie de Hodgkin, il nous faut maintenant étudier les différentes modifications histologiques et hématologiques qui vont servir à poser de façon certaine le diagnostic.

MODIFICATIONS DU SANG. — La première constatation faite à l'examen microscopique du sang a trait à la *diminution du nombre des globules rouges*. Dans les trois quarts des cas, leur chiffre oscille entre trois millions et demi et quatre millions, pouvant d'ailleurs

rester normal chez certains sujets et descendre beaucoup plus bas chez d'autres.

En ce qui concerne les globules blancs, on observe *une leucocytose légère*. La plupart du temps on en trouve de dix à quinze mille au millimètre cube. Il est cependant possible d'observer des chiffres beaucoup plus élevés : trente, quarante, voire même soixante mille. Dans quelques cas, assez rares il est vrai, c'est de la leucopénie que l'on constate, cette dernière pouvant même être marquée à un point tel qu'il ne reste plus que quatre ou même trois mille leucocytes par millimètre cube de sang.

Les *modifications de la formule sanguine* ont beaucoup plus d'importance pour le diagnostic que les modifications quantitatives. Variables avec les sujets et avec le moment où l'on examine chacun d'eux, on peut cependant, dans la grosse majorité des cas, constater les trois signes suivants : *polynucléose neutrophile*, *polynucléose acidophile* ou *éosinophilie*, et comme conséquence, *forte diminution du pourcentage des mononucléaires*.

La polynucléose neutrophile qui s'observe presque toujours s'élève généralement de 80 à 90 % (Chiffre normal 65 à 67 %) et semble augmenter du début à la fin de la maladie.

L'éosinophilie est loin d'être aussi fréquente et bien que nettement marquée la plupart du temps elle fait défaut chez un bon tiers des malades. Le pourcentage des polynucléaires acidophiles ne monte pas extrêmement haut et reste dans les environs de 6 % (Chiffre normal : de 1 à 2 %). Il atteint cependant des chiffres

énormes dans certaines observations (26 %, Widal et Lesné — 58 %, Lincoln).

L'abaissement du pourcentage des mononucléaires est évidemment facteur des deux modifications précédentes. Il atteint dans les cas moyens 10 à 15 % (Chiffre normal : 33 %).

EXAMEN HISTOLOGIQUE D'UN GANGLION. — Tous les signes cliniques et hématologiques que nous venons d'énumérer font, nous l'avons dit, bien souvent défaut : si bien que dans de nombreux cas, on doit, pour éclairer le diagnostic, faire la biopsie d'un ganglion lymphatique pour y rechercher les cellules géantes que Paltauf et son élève Sternberg décrivirent à la fin du siècle dernier comme pathognomoniques de la Maladie de Hogdkin.

A l'examen microscopique d'un ganglion, on constate une prolifération lymphocytaire considérable avec présence d'un plus ou moins grand nombre de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Le tout est parcouru par de nombreuses bandes de sclérose et par des vaisseaux sanguins néoformés.

De plus, disséminées sur toute la coupe, on trouve des cellules de très grande taille ressemblant aux cellules géantes des follicules tuberculeux, mais sans collerette de cellules épithélioïdes. Elles peuvent être uni ou multinucléées, chaque noyau présentant un ou deux nucléoles, très riches en chromatine. Ce sont les cellules de Sternberg, grâce à la constatation desquelles on va pouvoir affirmer la lymphogranulomatose.

Tels sont les moyens que la clinique et le laboratoire possèdent pour rechercher la Maladie de Hogdkin. Après les avoir rapidement décrits, nous allons passer maintenant au cas particulier de la malade du Docteur Bergé, publier son observation et examiner ensuite les particularités qu'elle présente.

OBSERVATION de MM. BERGÉ et LAUNAY

23 mars 1923. — Malade de 36 ans, adressée dans le service par le Docteur Duvoir qui l'observait depuis quelque temps. Concierge. Est venue à la consultation de Broussais il y a deux ans, pour la première fois, pour faiblesse générale. Dit qu'elle avait à ce moment des démangeaisons sur tout le corps et que sa peau était très cailleuse et tendant à brunir, mais pas au point où elle est maintenant. Elle portait alors, assure-t-elle, une tumeur de la région sternale supérieure qui était grosse comme une noix. On lui a fait des séances d'électricité (probablement rayons X), et la tumeur s'est effacée en quelque temps. Il n'y en a plus trace aujourd'hui.

Elle s'est affaiblie progressivement depuis et a considérablement maigri. Elle dit qu'elle a depuis trois ans *les gros ganglions* qu'elle présente du côté droit du cou. Elle aurait eu au mois d'août dernier un abcès sur la cornée de l'œil gauche, où on observe effectivement une cicatrice blanchâtre. Depuis le 25 décembre dernier, elle est tellement *asthénisée* qu'elle ne peut plus travailler et est obligée de garder le lit.

La malade dit qu'elle a toujours eu la peau écailleuse : « comme une poule plumée » ; sa petite fille

aurait eu une peau pareille, mais pas son petit garçon. Mariée, pas de fausse couche. Deux enfants.

Aucune maladie importante dans les antécédents.

ETAT ACTUEL. — Malade extrêmement amaigrie et asthénisée, pouvant à peine se tenir debout et marcher tout au plus jusqu'au bout de la salle. Aspect général très cachectique.

Muqueuses décolorées et très anémiques.

Ce qui frappe à un haut degré, c'est l'état de la peau qui est *ichthyosique* sur toute son étendue, comme saupoudrée de farine sur presque tout le corps ; sèche et sèche à la main, souple et glissante partout d'ailleurs. La plante des pieds est toute blanche comme la face dorsale, sans épaisissements. La paume des mains est sèche et calleuse avec un épaissement que l'on sent uniquement épidermique ; il n'y a nulle part trace de *dystrophie papillaire*.

Langue normale, plutôt légèrement lisse, décapillée et un peu scrotale.

Il y a en somme une ichthyose généralisée.

En sus de l'ichthyose, aussi généralisée qu'elle, existe une *coloration noire brunâtre* très uniforme, avec des tons vaguement jaune, café au lait. La coloration s'étend même à la figure et au cou, mais plus claire. Pas de zones hyperpigmentées.

Aucune pigmentation des muqueuses. Quelques plaques opalines épaissies, peut-être produites par de mauvaises dents.

Cheveux rares, très blanchis pour son âge. Chevelure poivre et sel ayant l'aspect de celle d'une femme de 65 ans.

Aucune douleur nulle part.

Présence de ganglions, d'*adénopathies multiples* en diverses régions.

On note deux gros ganglions, saillants et non adhérents au-devant du sterno-mastoïdien droit. Deux autres ganglions plus en arrière et plus bas. Plusieurs ganglions hypertrophiques dans chaque fosse sus-claviculaire, très lisses, réguliers, roulant sous la peau. Plusieurs petits ganglions au fond de chaque aisselle, ainsi que dans les aînes.

Pas d'épistrochléen ni de poplité.

Peu d'appétit, pas de vomissements, matité hépatique normale.

Rate dure et très grosse, débordant de sa pointe les fausses côtes de deux travers de doigt ; légèrement sensible à la pression.

Fièvre constante mais très irrégulière montant parfois jusqu'à 39°5, oscillant le plus souvent entre 38 et 38°5.

Pupilles réagissant à la lumière ; réflexes normaux, plutôt un peu forts.

Ventre ballonné ; pas de tumeur perceptible ; pas de douleurs dans la région costo-vertébrale ; selles à peu près normales.

Tension Vaquez : 9/6 ; pas de bruits cardiaques anormaux.

Ne tousse jamais ; rien aux poumons.

Pas de sommeil ; dit avoir très soif ; mictions faciles ; pollakiurie nocturne (2 ou 3 fois).

La coloration de la peau rappelle celle des Cinghalais. Points surélevés en petit nombre (grains de tabac) notamment à la main gauche. Lèvres rosées.

Au toucher vaginal : col normal sans aucune particularité.

Albuminurie très abondante.

L'impressoin générale est qu'on se trouve en présence d'un syndrome très voisin de celui de la Maladie d'Addison, mais qui en diffère par quelques points : absence de douleurs abdominales, absence de pigmentation des muqueuses, absence de vomissements.

Présence d'une ichthyose généralisée qui n'est peut-être qu'une coïncidence avec une ichthyose congénitale qui toutefois paraît s'être notablement exagérée (La malade était couturière et ne se rappelle pas avoir eu la peau rude et raide ; cela aurait surtout augmenté depuis le 25 décembre dernier).

24 mars 1923. — RADIOGRAPHIE : Cœur petit, remarquable, aspect ondulant du bord gauche du ventricule gauche. Ombres latérales étendues, diffuses, irrégulières de chaque côté du cœur, surtout à droite, paraissant correspondre à l'adénite et periadénite peribronchique. Zone opaque de même ordre au niveau de la partie moyenne de l'espace clair médian.

Champs pulmonaires normaux.

La rate et le foie donnent des ombres volumineuses qui gênent la radio de l'estomac. Le foie paraît gros et son bord inférieur descend très bas. Fond de l'estomac abaissé au-dessous de la ligne bi-iliaque. On n'aperçoit que le fond, probablement à cause de l'hypertrophie splénohépatique. L'estomac se contracte mollement.

Même jour : BIOPSIE. — On enlève deux ganglions cervicaux de la région latérale droite. Ils sont durs. A

l'œil, les ganglions, sur coupe, se montrent faits d'un tissu lardacé, blanchâtre, sans caséification.

A l'examen microscopique, on voit, au sein d'un tissu ganglionnaire fait de lymphocytes fixés, des bandes excessives de sclérose, et de place en place, assez fréquents, des ilots tranchant nettement sur le tissu lymphoïde, faits chacun d'une ou de plusieurs cellules à contour indistinct avec un, deux ou trois gros noyaux, avec gros nucléole bien coloré. Ce sont manifestement des cellules du type de Sternberg.

Il y a de grosses travées fibreuses et une coque fibreuse à la périphérie. Par endroits l'amas de cellules de Sternberg ressemble très fortement à des cellules géantes; mais il n'y a pas d'amas cellulaire dense autour de la cellule, cela ne forme pas de granulations.

L'inoculation au cobaye de pulpe ganglionnaire n'a rien donné. Cobaye vivant après 25 jours environ.

27 mars 1923. — La malade est un peu agitée la nuit : elle parle, elle se lève. Ses cheveux, très clairsemés, laissent voir le cuir chevelu, blanc, comme farineux, recouvert d'un épiderme ichthyosique mais qui ne desquame pas.

6 avril 1923. — Examen microscopique du sang :

Globules rouges : 1.200.000.

Globules blancs : 12.000.

Polynucléaires neutrophiles... 85 %

Polynucléaires éosinophiles... 6 %

Myélocytes éosinophiles..... 1 %

Grands mononucléaires..... 4 %

Lymphocytes 4 %

Pas d'hématies nucléées, pas d'altération de forme ni de coloration des hématies.

7 avril 1923. — La malade se plaint de *démangeaisons* violentes sur tout le corps. Elle assure voir double par moments depuis deux ou trois jours (asthénopie oculaire probable).

Le décès de la malade a eu lieu le 3 mai 1923. L'asthénie, l'amaigrissement n'ont cessé de croître jusqu'à la fin. Les cheveux étaient de plus en plus rares et de plus en plus décolorés. Les démangeaisons étaient devenues très violentes.

La malade avait quitté le service pour aller mourir chez elle, de sorte que l'autopsie n'a pu être faite.

DISCUSSION DU CAS PARTICULIER

DECrit PAR L'OBSERVATION

Nous voyons à la lecture de cette observation qu'il s'agit bien chez la femme en question d'une *Maladie de Hodgkin*. Elle présente en effet tous les symptômes décrits et il est peu de cas où l'on puisse les trouver aussi nettement marqués : paquets ganglionnaires perceptibles à la palpation et à la radiographie, grosse rate, fièvre et troubles cutanés.

De même l'examen du sang montre la polynucléose et l'éosinophilie, et l'examen microscopique d'un ganglion révèle les bandes de sclérose et les cellules de Sternberg typiques.

Cette observation qui peut donc se superposer presque exactement à la description classique dont nous l'avons fait précéder, renferme quelques particularités qui la rendent intéressante : l'anémie énorme du sujet, la décoloration des cheveux, l'ichthyose, au moins aggravée par la lymphogranulomatose ; et surtout la coexistence d'une mélanodermie très foncée, d'asthénie et d'hypotension, constituant un syndrome très voisin de celui de la Maladie d'Addison.

ANÉMIE. — Nous ferons remarquer tout d'abord le

chiffre auquel étaient tombées les hématies de la malade.

Alors que la Maladie de Hodgkin n'entraîne généralement, et encore d'une façon inconstante, qu'une légère diminution du nombre des globules rouges, notre malade avait eu, au moment où l'on fit l'examen du sang, les trois-quarts de ses hématies détruits et ne présentait aucun signe de régénération sanguine : aucune hématie nucléée, pas d'hématoblastes. La moëlle osseuse qui fournissait des polynucléaires en surnombre, ne contribuait plus, ou contribuait insuffisamment au processus de régénération des globules rouges.

On peut, il est vrai, faire observer que cette grosse anémie peut s'expliquer par le moment où fut fait l'examen du sang : le 6 avril, exactement vingt-sept jours avant la mort de la malade. On sait en effet que dans la lymphogranulomatose, le nombre des hématies va diminuant sans cesse chez un même malade, parallèlement à la valeur globulaire. Monsieur Ribadaud Dumas expose entre autres choses, dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux, comment il a suivi chez un jeune soldat la décroissance progressive du nombre des globules rouges.

Mais les observations sont fréquentes dans lesquelles on voit des sujets arriver au terme de leur maladie, dans la cachexie la plus profonde et présenter encore un nombre d'hématies et une valeur globulaire, de très peu inférieurs, ou même égaux à la normale.

C'est donc un premier point à retenir de l'histoire clinique de notre malade que cette anémie formidable

dont elle était atteinte et qui est bien peu souvent aussi marquée du fait de la Maladie de Hogdkin.

CHEVELURE. — La deuxième particularité que nous pouvons relever chez notre sujet a trait à la décoloration des cheveux et à leur rareté. La malade avait des cheveux poivre et sel « très salés » dit l'observation. Au moment de sa mort ils étaient devenus complètement blancs et de plus en plus clairsemés, si bien que, quoique âgée seulement de 36 ans, son aspect était celui d'une septuagénaire.

Nous sommes forcé d'admettre que la Maladie de Hogdkin a pu et dû être cause de cette décoloration et de cette chute des cheveux, ce processus étant apparu pendant la maladie et n'ayant cessé de croître avec les progrès de celle-ci.

L'alopecie de la lymphogranulomatose est d'ailleurs un fait connu depuis longtemps. Il est signalé par Colrat dans sa thèse, et Nanta et Baudru, qui ont particulièrement insisté sur ce point, proposent même pour certaines formes de la Maladie de Hogdkin le terme de prurit décalvant lymphadénique. L'alopecie peut être plus ou moins étendue, généralisée dans certains cas, portant sur les cheveux, les sourcils, les poils des aisselles et du pubis.

Maïs, dans les nombreuses observations que nous avons lues, nous n'avons trouvé signalé nulle part cette décoloration de la chevelure qui, chez notre malade, contrastait de façon frappante avec la pigmentation toujours plus accentuée des téguments.

ICHTHYOSE. — Aussi remarquable que la couleur blanche des cheveux était l'aspect de la peau de la

malade. Cette dernière était extrêmement ichthyosique et cette lésion cutanée était absolument généralisée à tel point que tout le corps semblait saupoudré de farine.

Notons qu'il s'agit ici d'une ichthyose vraisemblablement congénitale, que la malade se rappelle en tous cas avoir toujours présentée, et qui s'est transmise à l'un de ses enfants. Or, cette affection banale de la peau s'est certainement aggravée au cours de la Maladie de Hodgkin. Ne peut-on pas ici encore penser qu'elle est en cause dans cette aggravation et qu'agissant déjà sur la peau de tant de manières différentes elle a encore eu le pouvoir d'augmenter les lésions cutanées préexistantes. C'est bien ce qui semble s'être passé dans le cas présent et de quoi nous n'avons trouvé trace dans aucune des observations publiées jusqu'ici.

SYNDROME ADDISONNIEN. — Nous arrivons maintenant à la particularité la plus frappante de l'observation qui est la coexistence chez notre malade des trois grands symptômes de la Maladie d'Addison : mélanodermie, asthénie, hypotension.

Et nous devons nous demander si aux lésions ganglionnaires ne s'est pas surajoutée une atteinte des capsules surrénales ou s'il n'y a pas simplement coexistence de ces trois faits, chacun d'eux comportant une explication différente.

Ne possédant pas de pièces anatomiques, nous devons, pour tâcher de résoudre cette question, étudier soigneusement ces trois symptômes et voir en quoi ils se rapprochent et en quoi ils diffèrent de ceux rencontrés en cas d'insuffisance surrénale.

Nous parlerons d'abord des deux symptômes que l'on peut considérer comme addisonniens francs : asthénie et hypotension ; nous nous étendrons ensuite sur la mélanodermie et nous verrons par quels caractères elle se distingue de la pigmentation addisonnienne. Nous signalerons, pour terminer, quelques signes habituels dans la maladie bronzée et qui font défaut chez le sujet.

ASTHÉNIE. — L'asthénie qui chez notre malade était telle qu'elle ne pouvait presque plus quitter son lit et qu'elle chancelait au bout de quelques pas quand on la mettait debout, n'est pas un symptôme classique décrit par les auteurs dans la Maladie de Hogdkin.

L'anémie formidable présentée par la malade pourrait à coup sûr l'expliquer, mais il est à remarquer toutefois que cette asthénie existait dès le début de la maladie et que c'est pour faiblesse générale que la malade était venue consulter une première fois en 1920. L'anémie de la Maladie de Hogdkin étant, nous l'avons dit, progressive, il est vraisemblable qu'à cette époque la malade devait avoir un chiffre d'hématies encore assez proche du chiffre normal.

Au contraire, l'hypothèse d'une atteinte-quelconque des surrénales expliquerait très bien cette asthénie précoce, celle-ci étant le principal trouble dont se plaignent les malades atteints d'une lésion débutante de ces organes.

HYPOTENSION. — L'hypotension (9/6 au Vaquez Laubry) peut également être considérée comme en faveur de cette hypothèse. Mais nous ignorons malheureusement quelle était la tension artérielle au début et

pendant l'évolution de la maladie ; et il se pourrait bien qu'à l'heure où elle a été prise l'hypotension fût simplement fonction de l'anémie.

MÉLANODERMIE. — Après avoir envisagé deux symptômes qui rentrent nettement dans le cadre de la Maladie d'Addison, nous allons étudier maintenant la mélanodermie, laquelle en sort par plusieurs points.

La pigmentation cutanée est, nous l'avons dit dans notre premier chapitre, un signe connu quoique inconstant de la Maladie de Hogdkin. Elle fut ici très précoce, entièrement généralisée, pas un point du corps n'y échappant, et particulièrement foncée. Mais il est à noter que la face et le cou sont plus clairs et que, d'autre part, on ne trouve sur le corps aucune zone d'hyperpigmentation.

Dans la Maladie d'Addison au contraire la coloration bronzée débute par les points normalement les plus pigmentés et les régions découvertes comme la face et le cou restent toujours plus foncées. Il en est de même de certains points du corps : par exemple ceux qui sont irrités par le frottement dû aux vêtements ; corset, bretelles, jarretières.

Un autre fait plus important est que, chez notre malade, les muqueuses avaient été entièrement respectées par la mélanodermie. La voûte et le voile du palais présentaient une grande pâleur due à l'anémie. Sur la face interne des joues, il y avait bien quelques petites taches opalines, mais il est fort probable qu'elles étaient simplement dues à une mauvaise dentition et à une hygiène buccale fort négligée. Les lèvres présentaient la coloration rosée normale.

Chez les Addisonniens, au contraire, on observe

presque toujours l'atteinte des muqueuses, tatouées de taches brunâtres, irrégulières, qui ne manquent que fort rarement. De même chez ces malades la pigmentation s'étend souvent aux ongles, lesquels ne présentaient rien d'anormal dans le cas qui nous occupe.

D'autres caractères, négatifs ceux-ci, semblent éloigner le diagnostic de celui d'insuffisance surrénale. On sait, en effet, que les Addisonniens présentent des troubles digestifs : anorexie, vomissements, coliques violentes et souvent aussi des douleurs dans l'hypochondre, ainsi que dans la région lombaire. Or, aucun de ces symptômes chez la malade du Docteur Bergé ! L'appétit est légèrement diminué, il est vrai, mais jamais il n'y a eu de douloureuse crise lombaire ou abdominale, jamais le moindre vomissement.

Nous avons donc affaire, en résumé, à un syndrome qui, pour ne pas pouvoir être qualifié de pseudo-addisonien, doit à coup sûr être considéré comme fortement atypique.

Faute d'avoir pu faire la vérification anatomique des lésions présentées, nous allons envisager maintenant les différentes hypothèses qui permettent d'expliquer un tel syndrome et les raisons qui les rendent plus ou moins vraisemblables.

COMMENT EXPLIQUER

LE

SYNDROME ADDISONNIEN

On peut pour expliquer la présence des trois grands symptômes de la Maladie d'Addison chez une malade atteinte de lymphogranulomatose, émettre différentes hypothèses.

Tout d'abord il pourrait s'agir d'une lésion tuberculeuse des surrénales évoluant en même temps que l'affection ganglionnaire ; ou bien c'est à une métastase dans ces dernières que serait imputable le syndrome que nous étudions ; on peut enfin penser que la mélanodermie, l'asthénie et l'hypotension ne font que se rencontrer chez une même malade et qu'elles ont des causes différentes.

Examinons successivement ces trois hypothèses.

1° TUBERCULOSE DES CAPSULES SURRÉNALES. — Il s'agirait alors de Maladie d'Addison vraie, indépendante de la Maladie de Hodgkin et évoluant simultanément. Les lésions tuberculeuses sont en effet très fréquentes dans la lymphogranulomatose et peuvent être antérieures à l'atteinte ganglionnaire, soit avoir pris naissance au cours de la Maladie de Hodgkin. Guggenheim, dans sa

thèse, évaluée à 25 % les cas où l'on trouve les deux lésions associées. On a observé ainsi des tubercules laryngés, ganglionnaires, intestinaux, etc.

On peut donc supposer que dans le cas présent les capsules surrénales ont vu se développer des tubercules et que c'est le bacille de Koch qui est en cause dans la coexistence des symptômes addisonniens avec ceux de la Maladie de Hodgkin.

2° METASTASES. — Les tumeurs ganglionnaires de la lymphogranulomatose donnent lieu à des métastases plus ou moins éloignées, ou à des infiltrations des organes voisins du groupe ganglionnaire touché. On a décrit l'atteinte du foie au niveau des espaces portes, l'atteinte du poumon, des muscles, du rein.

Le développement d'une tumeur surrénale est donc possible ; tumeur qui présenterait les mêmes caractères histologiques que les tumeurs ganglionnaires (tissu de granulation, hyperplasie conjonctive, vaisseaux néoformés et cellules de Sternberg plus ou moins nombreuses). C'est cette tumeur qui, en détruisant les cellules adrénalogènes produirait l'asthénie et l'hypotension, et, en comprimant le sympathique pericapsulaire, la mélanodermie.

3° SYNDROME PSEUDO-ADDISONNIEN. — Dans cette troisième hypothèse, les surrénales ne seraient pas en cause et la présence de la mélanodermie, de l'asthénie et de l'hypotension ne serait qu'une coïncidence.

La mélanodermie serait causée par exemple par une compression du plexus solaire ou des ganglions semi-lunaires par un groupe de ganglions lymphatiques hypertrophiés, et augmenterait naturellement du début

à la fin de la maladie avec le volume de la tumeur ganglionnaire.

Quant à l'asthénie et à l'hypotension, elles seraient dues à la diminution énorme du nombre des hématies, cette diminution pouvant être considérée alors comme un symptôme de la Maladie de Hogdkin, habituel d'ailleurs, quoique rarement poussé à un tel degré.

Cette façon d'envisager la maladie aurait l'avantage d'expliquer l'absence de douleurs abdominales et de troubles digestifs, et surtout la non pigmentation des muqueuses qui ne se rencontre que tout à fait exceptionnellement en cas de véritable Maladie d'Addison. Aussi, dans le cas présent, c'est vers cette hypothèse que nous inclinons.

Quoi qu'il en soit, nous estimons que le type de Maladie de Hogdkin, accompagné, comme chez la malade ci-dessus, d'un syndrome addisonnien si marqué, mérite d'être considéré comme une forme spéciale de Maladie de Hogdkin et de porter le nom de forme addisonnienne ou plutôt pseudo-addisonnienne de la lymphogranulomatose.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

ET

THERAPEUTIQUE

Il nous reste maintenant à étudier dans un dernier chapitre, le diagnostic différentiel du syndrome addisonien typique dont nous nous occupons et la thérapeutique à appliquer dans la forme de Maladie de Hogdkin décrite ci-dessus.

Le diagnostic différentiel doit se faire avec les affections qui s'accompagnant de mélanodermie n'intéressent pas les muqueuses et d'un symptôme quelconque de la Maladie de Hogdkin.

1° LA MELANODERMIE PHTIRIASIQUE (maladie des vagabonds) laquelle s'accompagne souvent d'asthénie due aux privations et de ganglions indurés dus à de petites excoriations infectées. Mais il ne s'agit ici que d'une asthénie qui disparaîtra après quelques jours passés à l'hôpital. De plus la pigmentation ne s'étend qu'aux parties du corps couvertes de vêtements et est particulièrement marquée à certains points : cou, poignets, aînes. Quant aux ganglions que l'on peut trouver, ce sont des ganglions isolés, ne ressemblant en rien aux tumeurs d'une seule masse que l'on sent dans la Maladie de Hogdkin.

2° Le PALUDISME, surtout lorsqu'il s'accompagne de cirrhose pigmentaire hypertrophique donne également une teinte brune aux téguments. Il s'accompagne souvent d'asthénie et d'hypotension. On trouve une grosse rate ; de plus, lorsque la fièvre affecte le type quotidien, elle ressemble à la fièvre récurrente de la Maladie de Hogdkin.

Le diagnostic est facile à faire par l'anamnèse (séjour aux colonies, accès antérieurs) et par l'examen du sang qui montre les hématozoaires et les leucocytes mélanifères. Notons enfin que la mélanodermie paludéenne est peu marquée et nullement comparable à celle observée chez notre malade.

3° Le DIABÈTE BRONZÉ, caractérisé par une mélanodermie généralisée, hépato et splénomégalie. Le diagnostic se fera ici par la constatation des quatre signes du diabète : polyurie, polydypsie, polyphagie, glycosurie. La coloration de la peau s'est faite très rapidement et la maladie évolue en quelques mois.

4° Les CACHEXIES NÉOPLASIQUES diverses dans lesquelles le malade prend une teinte jaune plus ou moins foncée. Les ganglions à consistance de navet cru que l'on peut sentir sont parfois agglomérés en paquet comme dans la lymphogranulomatose, mais en plus de ces signes, chaque néoplasme se présente avec ses symptômes cliniques particuliers qui permettent de le reconnaître.

Le nombre des hématies peut être plus ou moins diminué, la polynucléose en cas de tumeur ulcérée peut être très marquée, mais il n'y a pas d'éosinophilie. Enfin, dans les cas douteux, une biopsie permet de voir à quelle sorte de tumeur on a affaire.

THÉRAPEUTIQUE. — Le seul moyen qui permette, non de guérir, mais de retarder de façon notable la marche de la Maladie de Hogdkin, est la Roentgenthérapie.

Notre malade en est un exemple. Après plusieurs séances de rayons X, elle a vu les tumeurs ganglionnaires qu'elle présentait alors, diminuer considérablement, puis disparaître.

Malheureusement, cette thérapeutique n'arrête pas la destruction globulaire et l'asthénie toujours grandissante, et les tumeurs réapparaissent lorsqu'on a cessé depuis quelque temps la cure par les rayons X.

La strychnine et le cacodylate auraient obtenu quelques succès passagers.

Le 606 a été essayé. Il aurait pour un certain temps fait diminuer la splénomégalie et les tumeurs ganglionnaires.

L'iodoquinat de bismuth (Quinby) dont on fit plusieurs piqûres de 1 cm³ 5 à notre malade, n'a pas donné de résultats appréciables.

Contre le prurit ont été essayés avec plus ou moins de succès : l'application de rayons X sur le rachis ; l'injection intrarachidienne de Syncaïne en solution à 5 % ; l'injection intraveineuse de 10 cm³ d'une solution de pyramidon à 1/40.

Le pyramidon et l'aspirine par voie buccale n'ont rien donné.

CONCLUSIONS

I. A la Maladie de Hogdkin peut venir s'ajouter un syndrome addisonnien atypique, mais suffisamment caractérisé pour constituer une forme spéciale : la forme addisonnienne ou pseudo-addisonnienne de la Maladie de Hogdkin.

II. Ce syndrome addisonnien diffère du syndrome addisonnien franc par l'absence de pigmentation des muqueuses et de troubles digestifs. Il évolue parallèlement à la maladie de Hogdkin, s'accroissant de plus en plus avec les progrès de cette dernière.

III. On doit donc, en présence de la triade : mélanodermie, asthénie, hypotension, examiner à fond le malade, et si les différents symptômes relevés ne permettent pas de conclure nettement à l'existence d'une Maladie d'Addison, on ne doit pas omettre de penser à la Maladie de Hogdkin et il faut orienter ses recherches dans ce sens tant cliniquement que par le laboratoire.

Vu : Le Doyen :
ROGER.

Le Président de Thèse :
BESANÇON.

Le Recteur de l'Académie de Paris :
APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

- BACKHOUSE. — *Thèse de Paris*, 1913-14.
- BÉRARD et FAVRE. — Forme localisée, pseudo-sarcomateuse du granulome malin. — *Lyon chirurgical*, T. II, p. 87.
- BLANC. — *Arch. méd. des enfants*. Août 1915, n° 8.
- BOURGES. — Lymphocythémie aleucémique à marche aiguë et à évolution fébrile. — *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 8 mars 1918.
- COLRAT. — *Thèse de Lyon*, 1920-21.
- COMBY. — Lymphogranulome malin. — *Arch. méd. des enfants*, Août 1919.
- FAVRE. — Manifestations pleuropulmonaires de l'adénie éosinophilique prurigène. — *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 26 juillet 1918.
- L'adénie éosinophilique prurigène. — *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1918-19.
- FAVRE et SANTY. — Variations de la formule histologique et de l'éosinophilie au cours de l'évolution du granulome malin. — *Société de biologie*, 25 juillet 1914.
- GASTINEL, REILLY, POTEZ. — Comment faut-il comprendre la Maladie de Hodgkin. — *Bulletin médical*, janvier 1923.
- GUGGENHEIM. — *Thèse de Paris*, 1912-13.
- JACOB. — *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1923.
- LACRONIQUE. — *Thèse de Lyon*, 1912-13.
- LOYGUE et CLARION. — Granulome malin. — *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1921.
- MILAN et BLUM. — Prurigo lymphadénique, son origine nerveuse. — *Société française de dermatologie et de syphiligraphie*, 8 janvier 1920.
- NANTÁ. — *Thèse de Toulouse*, 1912.
- Deux nouveaux cas de lymphodermie. — *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1920.

RIBADAUD DUMAS. — La Maladie de Hogdkin. — *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1921.

RIEUX. — Revue générale sur la pseudolencémie. — *Arch, mal- des vaisseaux et du sang*, 1912.

— Maladie de Hogdkin. — *Paris Médical*, 17 mai 1913.

SCHAEFFER. — Transmission d'une lymphogranulomatose au cobaye. — *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1914-15.

SCHAUMANN. — Manifestations cutanées dans un cas de lymphadénie leucémique. — *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1916.

WEILL. — Lymphadénie et syphilis héréditaire. — *Journal de médecine de Lyon*, 20 janvier 1921.

WEILL et DUFOURT. — Contribution à l'étude de la lymphadénie bacillaire. — *Lyon médical*, 10 août 1920.

